

乳腺癌、前列腺癌及肺癌骨转移的诊断方法概述及展望

丁 霏,贺 勇,聂 鑫 综述,李贵星[△] 审校
四川大学华西医院实验医学科,四川成都 610041

摘 要:骨转移是恶性肿瘤病程中的严重并发症,预后较差,以乳腺癌、前列腺癌及肺癌发生率最高。目前临床上急需高灵敏度及高特异度的检测方法用于诊断上述肿瘤骨转移,对于降低患者的骨相关事件发病率和改善患者预后至关重要。肿瘤骨转移的诊断目前主要依靠影像学检查,但是受成像技术发展的局限,临床使用仍然受灵敏度、性价比及可用性等限制。对于确诊患者,应进行严密的随访和监测,这对患者的管理至关重要。该综述根据目前的研究报道,旨在对乳腺癌、前列腺癌及肺癌骨转移的诊断检测方法进行总结,包括成像技术、病理、生化及分子等,并对未来诊断技术的发展趋势做一综述。

关键词:骨转移; 影像学检查; 生物标志物
DOI:10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2025. 03. 020 **中图法分类号:**R730. 4
文章编号:1673-4130(2025)03-0354-06 **文献标志码:**A

Overview and prospects of diagnostic methods for bone metastasis of breast cancer, prostate cancer and lung cancer

DING Fei, HE Yong, NIE Xin, LI Guixing[△]

Department of Experimental Medicine, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610041, China

Abstract: Bone metastasis is a serious complication in the course of malignant tumors and has a poor prognosis. The incidence of breast cancer, prostate cancer and lung cancer is the highest. A highly sensitive and highly specific test method for the early diagnosis of malignant bone metastases of these tumors, which is essential for reducing the incidence of bone-related events and improving the prognosis of patients with malignant tumors, is urgently needed. At present, the diagnosis of bone metastasis in patients with malignant tumors mainly relies on imaging. However, due to limitations in the development of imaging technology, its clinical use is still limited by sensitivity, cost-effectiveness, availability, and others. Close clinical follow-up and monitoring of patients diagnosed with malignant tumors are essential for effective patient management. Based on the current literature, this review aims to summarize the early diagnosis and detection methods for bone metastases in breast cancer, prostate cancer and lung cancer, including imaging techniques, pathology, biochemistry and molecular methods, and to review the development trends of future diagnostic techniques.

Key words: bone metastasis; imaging examination; biomarker

大多数恶性肿瘤均会发生骨转移,根据流行病学调查结果显示乳腺癌、前列腺癌及肺癌骨转移发生率较高^[1-2]。转移的发展以牺牲局部组织为代价,发生骨转移可能会对患者的生存产生严重的负面影响,其症状主要包括骨痛、病理性骨折、脊髓压迫及运动功能障碍等,极大降低患者的生活质量^[3]。我国超过50%恶性肿瘤患者病程中会发生骨转移,骨转移发生通常会导致患者总生存率降低、生活质量下降及医疗费用大幅增加等不良后果^[4-5]。因此,早期诊断骨转移具有深远的临床意义。

1 骨转移的病理生理

恶性肿瘤向骨组织的转移是肿瘤细胞与其周围

环境中的一系列特定分子之间复杂地相互作用的结果^[6]。骨转移过程包括肿瘤细胞从原发灶脱落继而进入血管内并向血管外转移,最后在骨内生长转移^[6]。为响应机械应力,骨骼通常会经历持续性重塑,该过程基于成骨和破骨细胞之间相互作用的平衡,本质上这一过程是循环重复的,由此重建骨基质。骨骼内众多生长因子、细胞因子、免疫细胞的参与及骨骼内的造血过程使其成为恶性肿瘤转移发展合适的微环境^[7]。骨微环境与肿瘤细胞之间的相互作用类型可能会引起溶骨(骨吸收)、成骨(骨形成)或混合性骨转移^[7]。不同肿瘤的转移模式有所不同,其中乳腺癌以发生混合性骨转移为主,前列腺癌以成骨性骨

[△] 通信作者, E-mail: liguixing27@163. com。

转移为主,而肺癌则以发生溶骨性骨转移为主^[7]。

2 临床症状

许多恶性肿瘤发生骨转移病变后不会或很少出现症状并且在病程初期被偶然进行的检查所诊断,如体检等。若患者出现症状,其主要症状是疼痛^[4]。当患者有病理性骨折迹象时,考虑有溶骨性病变发生骨转移等^[8]。约 10% 骨转移患者会发生高钙血症,高钙血症由肿瘤细胞释放的甲状旁腺激素相关蛋白或骨质溶解等因素介导,主要见于乳腺癌、多发性骨髓瘤和鳞状细胞癌等^[9]。当恶性肿瘤转移到脊椎时可引起运动神经系统症状,导致脊髓受压或脊柱不稳,可能对患者生活质量和运动功能的独立性产生不利影响,更有甚者会导致患者行动能力完全丧失^[10]。

3 诊断和监测

3.1 影像学诊断方法 影像学检查是目前骨转移筛查及诊断主要的检测方法。X 射线平片通常是在骨转移早期诊断中进行的第一个检查。根据 X 射线平片结果不仅可以获取骨转移大小和部位,还可以评估发生病理性骨折的风险,同时可以确定骨转移是溶骨性、成骨性还是混合性病变,以及鉴别是否是由佩吉特病或褐色肿瘤而引起的病变。由于其易用性,X 射线平片检查具有应用广泛、操作简便、快速及性价比高优势,因此,其在恶性肿瘤骨转移诊断方面具有至关重要的意义。但是,其也存在一定的缺陷,包括早期诊断灵敏度低,只有当骨质损失达到 25%~50% 时,才可能检测到异常影像。骨闪烁显像(BS)在骨组织出现变化后几个月时间才能确诊骨转移^[11],但是当患者发生此种程度病变时,已经处于病理性骨折的高风险中。当怀疑骨转移,而 X 线平片不能诊断的都应进行影像学检查,如计算机断层扫描(CT)、磁共振成像(MRI)或正电子发射计算机断层扫描(PET/CT)来明确骨质改变的性质。

BS 是诊断恶性肿瘤骨转移特异度(81.4%)和灵敏度(86.0%)较高的成像技术,是骨转移筛查的基础,其优势是可以在一次检查中描绘出全面的骨骼图像,能显示出核素增强的放射性活性部位,从而检测出骨骼中的异常区域^[12]。^{99m} 锝(^{99m}Tc)通过在骨转换率升高的反应性成骨的骨中积聚而显示成骨反应。但^{99m}Tc BS 无法检测单纯的溶骨性骨转移、缺乏解剖学细节、特异度较差,当机体出现白血病或骨折愈合等情况,成骨活性增强时也会出现异常显像。因此,BS 结果通常需要 CT 或 MRI 进一步验证。CT 可以确定骨转移的空间结构和体积,可在病程早期发现局限在骨髓腔内的骨转移,对于临床高度怀疑骨转移的患者有较高的诊断价值^[13]。MRI 是评估全身恶性骨病程度和疗效的重要工具,并且是国际推荐的骨髓瘤或转移性恶性肿瘤患者的成像技术之一^[14]。MRI 灵敏度和特异度均高于 CT 和 X 线平片,且没有放射性

污染,对于脊柱发生的转移灶尤为适用^[14]。与使用 BS 相比,全身 MRI 诊断出骨转移的可能性更大^[14]。然而,由于其价格高昂、仪器设备限制等因素,使该方法的可用性受到很大限制^[14]。

当^{99m}Tc BS 有可疑发现时 CT 和 MRI 均可用于进一步评估,并且可以提供更好的空间分辨率和有关骨骼及软组织受累的三维解剖学信息。建议使用 CT 来评估骨组织结构的完整性,因为 CT 在显示骨皮质完整性和结构破坏程度方面优于 MRI^[7]。MRI 通过发现异常骨髓来检测在 BS 中尚无法检测到的小范围转移灶,该检测方法具有较高的灵敏度^[14]。MRI 对检测椎骨转移及确定脊髓周围的肿瘤病变特别适用,有助于外科手术或放疗计划的制定。如果普通的 X 射线平片和 BS 检查均为阴性,但临床仍高度怀疑恶性肿瘤骨转移时,可选择进行 MRI 检查。若存在 MRI 禁忌证或因医疗条件等原因无法使用 MRI 的患者应在 2~3 个月内复查 BS。

PET/CT 是一种现代公认的检测癌细胞的方法。标记物氟代脱氧葡萄糖(¹⁸F-FDG)的使用是指示细胞吸收葡萄糖增加的有效方法。通过组合 PET 和 CT,能够得到高分辨率的图像^[15]。由于在临床上恶性肿瘤发生的骨转移并不都是成骨性转移,^{99m}Tc BS 在临床上对于高度侵袭且生长迅速的溶骨性病变识别能力较弱,而上述转移灶具有高糖代谢的特征,可通过代谢扫描(如¹⁸F-FDG-PET)更好地检测出^[16]。

无论有无骨质结构破坏,¹⁸F-FDG-PET 均可检测到代谢活跃的恶性肿瘤骨转移灶,其对于多部位恶性肿瘤(如肺、乳腺和头、颈部癌症)的初步分期和后期病情评估有很重要的临床意义,使得其在临床上的应用逐步增多。糖代谢增加可早期发现恶性肿瘤骨组织浸润。虽然¹⁸F-FDG-PET 在溶骨性转移方面具有优势,但是其对于成骨性转移检测的灵敏度低于^{99m}Tc BS,^{99m}Tc BS 用于检测成骨细胞转移仍然是一个较好的选择,如前列腺癌等^[17]。¹⁸F-FDG-PET 的灵敏度在不同的组织学病变中可能有所不同。与^{99m}Tc BS 相比,¹⁸F-FDG-PET 对多发性骨髓瘤、乳腺癌和肺癌更灵敏,但对前列腺癌相对来说更不灵敏。肿瘤的侵袭性也可能影响¹⁸F-FDG-PET 检测骨转移的灵敏度^[18]。

正电子发射示踪剂氟化钠-18(NaF-18)的骨骼 PET 是另一种独特的核成像方式。有研究表明,NaF-18 PET 与^{99m}Tc BS 相比,其在检测转移灶(特别是溶骨性病变)方面具有更高的灵敏度和特异度,但 NaF-18 PET 缺点如成本和放射剂量较高等,着眼于成本效益分析,进一步研究可能会优化骨 PET 的应用^[16]。所有核成像方式均具有有限的空间分辨率,因此需要共用 CT 来互补定位糖代谢异常区域。

3.2 开放活检 临床上采集肿瘤样本进行组织病理

学检查的活检技术包括以下几种:细针穿刺活检(FNAB)、穿刺针活检(CNB)或开放活检(OB),其中 OB 是一种手术治疗方法。上述 3 种都是已经建立且被广泛用于诊断恶性肿瘤骨转移的方法,每种方法都有其优点和局限性。具体进行何种类型的活检取决于肿瘤的位置和操作人员临床经验。应根据患者体格检查和成像技术得到的诊断图像(X 射线平片、BS、CT、MRI 或 PET)有计划地进行活检,以便最终的手术治疗可以采用与活检相同的手术方法进行。穿刺活检在临床上存在一定的风险,它可能存在穿不到病变部位或者穿到后引起进一步扩散转移的风险^[19]。

对身体各个部位的肿瘤进行 FNAB 已被证明是一种有效且可靠的诊断方法,具有较高灵敏度、特异度。当有足够的组织样本及放射或影像学引导结构的大多数临床情况中,可以实现准确的诊断,该方法诊断的准确率为 83.5%^[20]。有研究报道,对于原发肿瘤不明的病例,活检是必要的,考虑到 CNB 并发症风险及费用低,建议首选 CNB,若仍无结果,则进行 OB^[21]。CNB 可以切除组织块并维持组织结构,可进一步进行组织病理学、免疫组化、结构和分子生物学分析,和 FNAB 相比,CNB 具有更高的准确性。OB 是一种可直接获取生物组织的手术方法,需在手术室内进行,因此仅限于住院患者。该方法具有最高的灵敏度,建议在 CNB 阴性且影像学检查可见骨组织改变的情况下使用。OB 可能带来许多并发症,包括术后出血、伤口愈合、局部疼痛和感染等。

作为金标准,与组织活检相比,液体活检用于实体瘤诊断侵入性更小,价格更低,并可提供实时肿瘤状态信息。癌症液体活检标志物分为 3 种类型:游离核酸、细胞外囊泡和循环肿瘤 DNA。这些方法可能有助于评估分子水平异质性并表征原发性或复发性肿瘤、监测癌症复发、转移、预测机体对治疗的反应、确定能否靶向治疗及阐明在治疗压力下肿瘤实时产生抗药性的机制^[22]。

3.3 经皮影像引导活检 开放活检有使患者脊柱或外周骨骼节段发生不稳定改变的风险,经皮活检解决了上述问题,该方法可即时对穿刺针位置进行定位。经皮活检的指征包括明确病变特征、选择最佳治疗方式及预测肿瘤复发率,有助于治疗分层及新靶标的确定。经皮穿刺活检的总体准确率高达 90.0%~95.0%,该检查阳性恢复率较高,并发症发生率低(<5.0%)^[23]。

经皮影像引导活检在 CT 或 MRI 的引导下进行肌肉骨骼系统穿刺活检,是骨转移诊断中最有发展前景的工具之一。在对检查区域进行初步成像及局部麻醉后进行穿刺活检,通过成像技术检查确认穿刺针在肿瘤内的位置,针头位置正确时,医生取出组织进

行病理检查。该技术能最大程度地减少错误清除细胞的风险,并且是高度准确的。经皮影像引导活检技术使医师有机会从肿瘤的生长部分(即肿瘤特异性细胞)准确地获取组织样本,减小摄取坏死肿瘤组织的风险,可一定程度上防止误诊^[24]。引导活检不仅是安全且精确的检测手段并且广泛应用于肿瘤诊断和治疗(经皮肿瘤消融、骨水泥等)^[25]。

4 实验室检查

在恶性肿瘤发生骨转移过程中,由于代谢活动增加和骨转移的破坏作用,骨代谢相关成分释放到血液,这些成分有直接参与转移过程的酶、转移过程中产生的代谢产物或骨基质蛋白等。根据生物标志物对骨形成或吸收过程反映的不同而分为骨形成和骨吸收标志物^[26]。血清或尿液中生物标志物大致可分为两类:预后和预测性生物标志物。预后生物标志物提供有关复发的信息,并可能与转移性疾病患者的无进展生存期相关。预测性生物标志物可以预测患者对治疗的反应,或用于治疗期间的监测,以确定患者是否从治疗中获益^[27]。与未发生骨转移的乳腺癌、前列腺癌或肺癌患者相比,发生骨转移的患者通常具有升高的骨生物标志物。但是,目前的共识是由于骨标记物的灵敏度和/或特异度,能否将结果用于恶性肿瘤骨转移的诊断尚存在争议。

4.1 骨形成生物标志物

4.1.1 碱性磷酸酶(ALP) ALP 是一种在碱性培养基中水解磷酸盐的非特异性酶,其总水平反映了在骨、肝、肾和肠壁中发现的几种同工酶的联合活性。其骨特异性亚型骨特异性碱性磷酸酶(BAP)起源于成骨细胞,当骨修复活动发生时,例如骨转移,成骨细胞会释放大量的酶^[28]。

4.1.2 骨钙素(OC) OC 是骨形成的另一个标志物,被认为是骨转移的标志物,且 OC 通过其激素效应反映疗效。OC 阳性循环骨钙素细胞(cOC)作为基于细胞的生物标志物显示出用作骨转移生物标志物的潜力^[29]。

4.1.3 I 型胶原蛋白 I 型胶原是有机骨基质的重要组成部分。I 型前胶原的羧基端和氨基端被蛋白酶水解切割后释放入血液,可用于骨基质合成评估^[30]。对应于它们的起源,这些切割片段被称为 I 型胶原蛋白的羧基端或氨基端前肽(P1NP),P1NP 是骨形成的重要特异性标志物^[30]。

4.2 骨吸收和破骨细胞生成的生物标志

4.2.1 I 型胶原的交联端肽 I 型胶原蛋白在骨吸收时会释放 I 型胶原交联羧基末端肽(CTX)到血液^[31]。CTX 以异质形式存在,包括以 α -CTX 和 β -CTX 形式存在^[31]。 β -CTX 是破骨细胞活性的生物标志物,用于评估骨吸收水平,并指示各种疾病的骨代谢活性^[31]。

4.2.2 抗酒石酸酸性磷酸酶 5b (TRACP-5b) 破骨细胞含有 TRACP-5b, 其反映了破骨细胞的富集和活力, 通常作为反映骨吸收程度的指标^[32]。这种酶对抗吸收治疗反应迅速且显著, 并且受饮食和肾脏或肝脏疾病的影响最小。

4.3 高钙血症 高钙血症是最常见的代谢紊乱在癌症过程中多达 44%。发生高钙血症的机制如下: (1) 恶性肿瘤的体液性高钙血症; (2) 局部继发骨转移导致的骨质溶解; (3) 肾外 1,25-二羟基维生素 D 的过量产生和活化; (4) 甲状旁腺激素异位分泌^[33]。钙离子在血液中浓度增加会导致虚弱、恶心、呕吐、脱水、多尿、心律失常、肾功衰竭、厌食和昏迷等症状。突然升高的高钙血症通常证明有癌症病程进展, 且临床患者常表现为预后不良^[34]。

4.4 血小板及凝血指标 许多癌症具有很高的血栓形成风险, 血小板参数、纤维蛋白原及 D-二聚体等指标已被证实可用于辅助预测前列腺癌骨转移。血小板的 α 颗粒通过释放抗血管内皮生长因子来影响肿瘤血管的形成, 血小板颗粒中有许多种类的生物活性分子, 它通过在血小板表面表达不同的受体, 在肿瘤的免疫逃逸机制中起着至关重要的作用。纤维蛋白原作为一种必需的凝血因子, 通过各种机制促进肿瘤细胞的进展和侵袭潜力。高纤维蛋白原水平与肿瘤侵袭性密切相关, 是预后不良的独立危险因素。D-二聚体常用于筛查深静脉血栓形成、弥散性血管内凝血和肺栓塞。D-二聚体水平升高表明凝血和纤蛋白溶解系统激活, 是纤维蛋白降解产物之一^[35]。

4.5 实验室检查在乳腺癌、前列腺癌及肺癌骨转移诊断中的应用

4.5.1 乳腺癌 乳腺癌是最易转移到骨的恶性肿瘤, 约 70% 的乳腺癌患者存在骨转移^[36]。有 meta 分析纳入了 53 项研究得出 BAP 水平是骨转移的危险因素, 其在临床上作为乳腺癌患者早期骨转移诊断和监测的生物标志物^[28]。低 ALP 水平与更具侵袭性的乳腺癌亚型、更高的肿瘤分期和更差的预后之间具有相关性, ALP 可能在乳腺癌发生骨转移的骨稳态和骨重塑中发挥作用^[37]。最近有研究发现, cOC 可作为乳腺癌早期诊断和骨转移进展的灵敏的新型生物标志物, 在乳腺癌中更高水平的 cOC 可以比影像学检查更早地预测骨转移^[38]。P1NP 异常表达与乳腺癌的发生发展有关, 尤其是乳腺癌发生骨转移时, P1NP 的表达显著升高^[39]。另一项研究报道, β -CTX 在乳腺癌女性骨转移的诊断和治疗效果评估中具有至关重要的价值^[40]。此外, TRACP-5b 的水平在乳腺癌中显著更高, 具有预测骨转移的价值^[32]。

4.5.2 前列腺癌 前列腺癌是排名第二的易发生骨转移的恶性肿瘤, 约 70% 前列腺癌患者存在骨转移^[36]。有研究报道, 将 BAP 与其他临床和影像学检

查相结合, 有助于肿瘤转移的诊断、分期和监测, 特别是在怀疑骨受累的情况下, 除 ALP 外, 还发现其他骨相关标志物 (如骨钙素和 BAP) 可用于监测前列腺癌患者骨转移的进展^[37]。有研究报道, 联合 OC 及其他骨代谢指标用于前列腺癌骨转移的辅助诊断^[41]。在前列腺癌患者中高血清 P1NP 水平与骨转移发生之间存在相关性且在骨骼受累的印象学证据出现前 8 个月即可检测到 P1NP 的变化^[42]。TRACP-5b 水平在前列腺癌中显著更高, 具有预测骨转移的价值^[32]。在前列腺癌中 D-二聚体水平显著升高且与肿瘤进展密切相关, 骨转移率也随着 D-二聚体水平的增加而增加^[35]。

4.5.3 肺癌 肺癌是第 3 种最常见的骨转移肿瘤, 30.0%~40.0% 肺癌患者存在骨转移^[36]。一项针对 661 例非小细胞肺癌患者的回顾性研究显示, 在诊断出的病例中有 57.7% 的存在骨转移, 总的中位生存期为 9.5 个月。在这个研究中, 在 74.3% 的患者中检出溶骨性骨转移, 而混合性占 14.3%、成骨性有 11.4%, 后两者转移模式较少见^[43]。有研究报道, 升高的 ALP 水平可能是肺癌患者骨转移的潜在标志物^[37]。既往有研究表明, 血清 β -CTX 和 PINP 是肺癌骨转移诊断的有价值的标志物, 且准确率及特异度较高, TRACP-5b 的水平在肺癌骨转移患者中, 一些临床研究对其准确性存在争议, TRACP-5b 尚不足以用于肺癌骨转移监测^[32]。

5 新型血清学标志物的探索与研究

5.1 高通量蛋白质组学分析 利用高通量蛋白质组学技术筛选潜在的血清学标志物, 通过免疫组化等手段在临床验证与骨转移相关的新型蛋白。有研究报道, 使用蛋白组学技术确定 CAPG 和 GIPC1 可用于骨转移发展和治疗乳腺癌的候选生物标志物并进行了临床验证^[44]。

5.2 生物信息学方法的应用 应用生物信息学工具对潜在标志物进行数据挖掘和功能预测, 以确定其在恶性肿瘤骨转移中的作用。有学者使用表观基因组学和转录组学方法分析三阴乳腺癌病例数据, 发现当必需氨基酸代谢相关基因的表达增加时, 骨转移更容易发生^[45]。

5.3 分子生物学验证 通过上述蛋白组学及生信分析方法发现新型血清学标志物可用于恶性肿瘤骨转移诊断后, 需进一步通过酶联免疫吸附试验、免疫印迹等技术临床验证新发现标志物的表达水平, 并评估其作为诊断工具的潜力。有学者通过 R Studio 软件分析前列腺癌和发生骨转移的基因表达综合和癌症基因组图谱数据集, 以鉴定差异表达基因, 其中半胱氨酸丰富分泌蛋白 3 (CRISP3) 被确定为前列腺癌骨转移中与差异表达相关的关键基因, 随后通过蛋白质印迹分析、细胞计数试剂盒-8 测定、划痕测定和细胞

测定验证了 CRISP3 在前列腺癌骨转移中的作用^[46]。

6 小结与展望

乳腺癌、前列腺癌和肺癌发生骨转移的诊断方法主要以影像学检查为主。临床上一一般是当患者出现骨转移症状时进行影像学检查。现代影像技术的使用可以快速诊断骨转移。BS 相比 X 射线平片检查具有足够的灵敏度,常用于怀疑骨转移时的筛查,但是需要注射放射性同位素。在临床症状与影像学报告结果不符的情况下,CT 和 MRI 对转移性肿瘤的灵敏度和特异度更高,但其检测范围受限、价格昂贵,不适用于随访监测,MRI 的使用更是受磁性植入物的限制。BS、PET 和全身 MRI 可在一次检查中对整个骨骼系统进行成像,这使其成为当前诊断乳腺癌、前列腺癌和肺癌患者是否发生骨转移的重要工具,但其价格高昂、受医疗条件限制、不适用于随访及监测病情进展,且 PET 需注射放射性同位素等限制了其可用性。高钙血症是对转移性骨病特异度低的一种症状,是肿瘤治疗中的重要并发症,与患者预后不良有关。

在确诊恶性肿瘤进行影像学检查后,需要对其进行组织病理学验证,活检应始终在 CT 或 MRI 引导下进行。液体活检似乎是检测骨转移最有前途的诊断方法。但是临床上穿刺活检存在穿不到转移灶的风险,穿到则存在进一步扩散转移的风险。虽然生物标记物的灵敏度及特异度较影像学低,尚不足以用于明确诊断,但其具有成本低、可提供精确定量信息、可反映疗效及病程进展等优势,开发血清学标志物用于乳腺癌、前列腺癌和肺癌骨转移的筛查在临床上具有重要的意义和价值。

基于当前的研究结果,未来的研究可以探索新的血清学标志物或联合多个标志物以提高诊断的准确性。同时,结合影像学检查和其他生物信息学方法,发展更为综合的恶性肿瘤骨转移诊断模型,以期达到更高的预测精度和实用性。

参考文献

[1] DERMAWAN J K, AZZATO E M, BILLINGS S D, et al. YAP1-TFE3-fused hemangioendothelioma: a multi-institutional clinicopathologic study of 24 genetically-confirmed cases[J]. *Mod Pathol*, 2021, 34(12): 2211-2221.

[2] JIANG W, RIXIATI Y, ZHAO B, et al. Incidence, prevalence, and outcomes of systemic malignancy with bone metastases[J]. *J Orthop Surg (Hong Kong)*, 2020, 28(2): 2309499020915989.

[3] YANG M, LIU C, YU X. Skeletal-related adverse events during bone metastasis of breast cancer: current status[J]. *Discov Med*, 2019, 27(149): 211-220.

[4] DICAPRIO M R, MURTAZA H, PALMER B, et al. Narrative review of the epidemiology, economic burden, and societal impact of metastatic bone disease[J]. *Ann Jt*,

2022, 15(7): 28.

[5] YANG Y, MA Y, SHENG J, et al. A multicenter, retrospective epidemiologic survey of the clinical features and management of bone metastatic disease in China[J]. *Chin J Cancer*, 2016, 35(1): 40.

[6] BATOON L, MCCAULEY L K. Cross talk between macrophages and cancer cells in the bone metastatic environment[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12(1): 763846.

[7] LUKASZEWSKI B, NAZAR J, GOCH M, et al. Diagnostic methods for detection of bone metastases[J]. *Contemp Oncol (Pozn)*, 2017, 21(2): 98-103.

[8] PALMA D, THAKUR N, LOY J C, et al. Treating bone metastases with local therapy in a breast cancer patient resulted in decreased pain and prevented fracture[J]. *Pain Manag*, 2023, 13(10): 569-577.

[9] ROODMAN G D. Mechanisms of bone metastasis[J]. *N Engl J Med*, 2004, 350(16): 1655-1664.

[10] PATCHELL R A, TIBBS P A, REGINE W F, et al. Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer: a randomised trial[J]. *Lancet*, 2005, 366(9486): 643-648.

[11] COOK G J R, THORPE M P. Bone metastases[J]. *Cancer J*, 2024, 30(3): 202-209.

[12] YANG H L, LIU T, WANG X M, et al. Diagnosis of bone metastases: a meta-analysis comparing¹⁸FDG PET, CT, MRI and bone scintigraphy[J]. *Eur Radiol*, 2011, 21(12): 2604-2617.

[13] FAN Z, PATEL S, LEWIS V O, et al. Should high-grade extraosseous osteosarcoma be treated with multimodality therapy like other soft tissue sarcomas? [J]. *Clin Orthop Relat Res*, 2015, 473(11): 3612-3614.

[14] POON D, TANG C, VIJAYANATHAN S, et al. The use of MRI for the imaging of metastatic bone lesions[J]. *Q J Nucl Med Mol Imaging*, 2023, 67(4): 271-279.

[15] PIANOU N K, STAVROU P Z, VLONTZOU E, et al. More advantages in detecting bone and soft tissue metastases from prostate cancer using F-PSMA PET/CT[J]. *Hell J Nucl Med*, 2019, 22(1): 6-9.

[16] KRÜGER S, BUCK A K, MOTTAGHY F M, et al. Detection of bone metastases in patients with lung cancer: ^{99m}Tc-MDP planar bone scintigraphy, ¹⁸F-fluoride PET or ¹⁸F-FDG PET/CT[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2009, 36(11): 1807-1812.

[17] RASHEED N, RAZI M. Lytic bony lesions on ¹⁸F-FDG PET-CT versus ^{99m}Tc MDP bone scan[J]. *J Pak Med Assoc*, 2023, 73(10): 2121-2122.

[18] FOGELMAN I, COOK G, ISRAEL O, et al. Positron emission tomography and bone metastases[J]. *Semin Nucl Med*, 2005, 35(2): 135-142.

[19] ZBÄREN P, TRIANTAFYLLOU A, DEVANEY K O, et al. Preoperative diagnostic of parotid gland neoplasms: fine-needle aspiration cytology or core needle biopsy? [J]

- Eur Arch Otorhinolaryngol, 2018, 275(11):2609-2613.
- [20] SAOUD C, LAM H, GROSS J M, et al. Fine needle aspiration of bone lesions; a tertiary care centre experience [J]. Cytopathology, 2023, 34(6):562-572.
- [21] DIRKS M, EWERBECK N K, BALLHAUSE T M, et al. The diagnostic accuracy of 332 incisional biopsies in patients with malignant tumors in the musculoskeletal system[J]. World J Surg Oncol, 2023, 21(1):4.
- [22] YING M, MAO J, SHENG L, et al. Biomarkers for prostate cancer bone metastasis detection and prediction[J]. J Pers Med, 2023, 13(5):705.
- [23] FILIPPIADIS D, MAZIOTI A, KELEKIS A, et al. Percutaneous, imaging-guided biopsy of bone metastases [J]. Diagnostics (Basel), 2018, 8(2):25.
- [24] KIATISEVI P, THANAKIT V, SUKUNTHANAK B, et al. Computed tomography-guided core needle biopsy in diagnosing musculoskeletal lesions [J]. J Orthop Surg (Hong Kong), 2013, 21(1):204-820.
- [25] MONFARDINI L, PREDA L, AURILIO G, et al. Ct-guided bone biopsy in cancer patients with suspected bone metastases: retrospective review of 308 procedures [J]. Radiol Med, 2014, 119(11):852-860.
- [26] XU D, TANG M. Advances in the study of biomarkers related to bone metastasis in breast cancer[J]. Br J Radiol, 2023, 96(1150):20230117.
- [27] WANG S, WU W, LIN X, et al. Predictive and prognostic biomarkers of bone metastasis in breast cancer: current status and future directions[J]. Cell Biosci, 2023, 13(1):224.
- [28] JIANG C, HU F, LI J, et al. Diagnostic value of alkaline phosphatase and bone-specific alkaline phosphatase for metastases in breast cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. Breast Cancer Res Treat, 2023, 202(2):233-244.
- [29] SONG M K, PARK S I, CHO S W. Circulating biomarkers for diagnosis and therapeutic monitoring in bone metastasis[J]. J Bone Miner Metab, 2023, 41(3):337-344.
- [30] KOIVULA M K, RISTELI L, RISTELI J. Measurement of aminoterminal propeptide of type I procollagen (PINP) in serum[J]. Clin Biochem, 2012, 45(12):920-927.
- [31] HERRMANN M, SEIBEL M. The amino- and carboxy-terminal cross-linked telopeptides of collagen type I, NTX-I and CTX-I: a comparative review [J]. Clin Chim Acta, 2008, 393(2):57-75.
- [32] CHAI X, YINWANG E, WANG Z, et al. Predictive and prognostic biomarkers for lung cancer bone metastasis and their therapeutic value[J]. Front Oncol, 2021, 11(1):692788.
- [33] BARTKIEWICZ P, KUNACHOWICZ D, FILIPSKI M, et al. Hypercalcemia in cancer: causes, effects, and treatment strategies[J]. Cells, 2024, 13(12):1051.
- [34] REAGAN P, PANI A, ROSNER M H. Approach to diagnosis and treatment of hypercalcemia in a patient with malignancy[J]. Am J Kidney Dis, 2014, 63(1):141-147.
- [35] YU Z, YUAN M, CHEN G. The clinical association between coagulation indexes, platelet-related parameters, and bone metastasis of newly diagnosed prostate cancer [J]. Eur J Med Res, 2023, 28(1):587.
- [36] HU Z, YANG S, XU Z, et al. Prevalence and risk factors of bone metastasis and the development of bone metastatic prognostic classification system; a pan-cancer population study[J]. Aging (Albany NY), 2023, 15(22):13134-13149.
- [37] JIANG T, ZENG Q, HE J. Do alkaline phosphatases have great potential in the diagnosis, prognosis, and treatment of tumors? [J] Transl Cancer Res, 2023, 12(10):2932-2945.
- [38] LEE K H, LEE K J, KIM T Y, et al. Circulating osteocalcin-positive cells as a novel diagnostic biomarker for bone metastasis in breast cancer patients [J]. J Bone Miner Res, 2020, 35(10):1838-1849.
- [39] ZUO C T, YIN D C, FAN H X, et al. Study on diagnostic value of PINP and β -CTX in bone metastasis of patients with breast cancer and the correlation between them[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2019, 23(12):5277-5284.
- [40] SONG B, LI X, ZHOU Q, et al. Application of bone turnover markers PICP and β -CTx in the diagnosis and treatment of breast cancer with bone metastases[J]. Clin Lab, 2018, 64(1):11-16.
- [41] 张春霞, 管华, 郭连洪, 等. 血清 N-osteocalcin、OPN、前列腺特异性抗原联合检测在前列腺癌骨转移诊断中的价值 [J]. 国际检验医学杂志, 2022, 43(7):810-813.
- [42] D'ORONZO S, BROWN J, COLEMAN R. The role of biomarkers in the management of bone-homing malignancies[J]. J Bone Oncol, 2017, 9(1):1-9.
- [43] SANTINI D, BARNI S, INTAGLIATA S, et al. Natural history of non-small-cell lung cancer with bone metastases[J]. Sci Rep, 2015, 5(1):18670.
- [44] WESTBROOK J A, CAIRNS D A, PENG J, et al. CAPG and GIPC1: breast cancer biomarkers for bone metastasis development and treatment[J]. J Natl Cancer Inst, 2016, 108(4):djv360.
- [45] ZHAO Y, PU C, JIAO D, et al. Essential amino acid metabolism-related molecular classification in triple-negative breast cancer[J]. Epigenomics, 2021, 13(16):1247-1268.
- [46] ZHANG Q, ZHANG P, ZHAO Z, et al. Exploring the role of differentially expressed metabolic genes and their mechanisms in bone metastatic prostate cancer[J]. Peer J, 2023, 11(1):e15013.